

Michał Mleko, Miłosz Pietrus, Magdalena Duda-Wiewióra, Kazimierz Pityński

## Komórki CD133 w raku błony śluzowej trzonu macicy

### CD133 cells in endometrial cancer

Klinika Ginekologii i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński, Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel.: +48 12 400 10 00, e-mail: pitynski@wp.pl

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Professor Kazimierz Pityński, MD, PhD, Department of Gynecology and Oncology of the University Hospital in Krakow, Jakubowskiego 2, 30-688, Krakow, Poland, tel.: +48 12 400 10 00, e-mail: pitynski@wp.pl

#### Streszczenie

Rak endometrium jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych. Częstość jego występowania stale rośnie. Rokowanie – szczególnie w przypadku nawrotu i w zaawansowanym stadium choroby – jest złe. Dlatego wciąż poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych. Jednym z celów nowoczesnych metod diagnostyki oraz leczenia raka endometrium mogą być nowotworowe komórki macierzyste. Są to komórki o właściwościach komórki macierzystej szpiku, które nabyły mutację onkogenną, zyskały możliwość samoodnowy oraz różnicowania i generowania całej populacji komórek nowotworowych. Wiele badań skupia się na poszukiwaniu markera (lub markerów) nowotworowych komórek macierzystych, który pozwoliłby na ich precyzyjną identyfikację i opracowanie zindywidualizowanej terapii celowanej. Można przypuszczać, że glikoproteina CD133, znana również jako prominin-1, może być obiecującym markerem powierzchniowym do identyfikacji nowotworowych komórek macierzystych, w tym w raku endometrium. Celem pracy jest przedstawienie stanu badań nad koncepcją macierzystych komórek nowotworowych w raku błony śluzowej trzonu macicy, zwłaszcza odnoszących się do komórek CD133, które prezentują właściwości podobne do komórek pnia.

**Słowa kluczowe:** rak endometrium, macierzyste komórki nowotworowe, prominin-1, antygen CD133

#### Abstract

Endometrial cancer is one of the most common malignancies in women in Western Europe. Its incidence is constantly increasing. The prognosis is poor, especially in the case of recurrent and advanced stages of the disease. Therefore, new therapeutic options are constantly sought to improve the prognosis for women with this type of cancer. One of the targets of modern diagnostic and therapeutic methods for endometrial cancer may be cancer stem cells. These are cells with the properties of a bone marrow stem cell that has acquired an oncogenic mutation, gained the ability to self-renew, differentiate and generate the entire cancer cell population. Many studies are focused on searching for a marker (or markers) of cancer stem cells that would allow their precise identification and development of individualized targeted therapy. The CD133 glycoprotein, also known as prominin-1, appears to be a promising surface marker for identifying cancer stem cells, including endometrial cancer. The aim of the paper is to present studies on the concept of cancer stem cells in endometrial cancer, especially those related to CD133 cells, which display stem-like properties.

**Keywords:** endometrial cancer, cancer stem cells, prominin-1, CD133 antigen

## WSTĘP

**R**ak endometrium (*endometrial cancer*, EC) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych, cechującym się stale rosnącą zachorowalnością. Częstość jego występowania zwiększała się w ostatnich 10 latach o 1% na każdy rok i wynosi obecnie 79 przypadków na 100 000 kobiet zamieszkujących kraje europejskie. Mediana wieku w chwili rozpoznania to 62 lata<sup>(1)</sup>. Rak błony śluzowej trzonu macicy zazwyczaj wykrywany jest we wczesnych stadiach zaawansowania, objawiając się najczęściej nieprawidłowym krwawieniem z narządu rodowego. Biologię EC odzwierciedla podział na dwa typy wg Bokhmana<sup>(2)</sup> lub podział molekularny wg The Cancer Genome Atlas (TCGA)<sup>(3)</sup>. Rokowanie dla pacjentek we wczesnym stadium zaawansowania choroby (I i II) jest na ogół dobre. Większość z nich może być skutecznie leczona operacyjnie w połączeniu lub bez połączenia z brachyterapią, teleterapią bądź chemioterapią<sup>(4)</sup>. Pięcioletnie całkowite przeżycie w EC w I stopniu zaawansowania wynosi 95%, a w stadium II – 69%<sup>(1)</sup>. Niemniej jednak nawrót choroby obserwuje się u 13–15% pacjentek wysokiego ryzyka i u 3% pacjentek niskiego ryzyka. Rokowanie w przypadku nawrotów i w zaawansowanym stadium choroby (III lub IV) jest złe. Pięcioletnie przeżycie chorych, u których stwierdza się przerzuty nowotworowe, nie przekracza 15–17%<sup>(1)</sup>. Wyjaśnienia wielu zjawisk towarzyszących rozwojowi i progresji nowotworu, np. chemio- i radiooporności bądź czynnościowej heterogenności pomimo homogenności genetycznej, dostarcza model nowotworowych komórek macierzystych (*cancer stem cells*, CSCs)<sup>(5)</sup>. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnych poglądów na temat roli CSCs bądź macierzystopodobnych komórek nowotworowych w rozwoju i przebiegu raka błony śluzowej trzonu macicy.

### MODEL NOWOTWOROWYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH (CSCs)

Coraz więcej dowodów wskazuje, że komórki nowotworowe wywodzą się z populacji komórek, które mają takie same własności biologiczne jak typowe dojrzałe komórki macierzyste. Koncepcja CSCs nie jest całkowicie nowa, jednak to właśnie w ciągu ostatnich dwóch dekad udało się zidentyfikować CSCs w kilku ludzkich nowotworach<sup>(6)</sup>. Model CSCs zakłada, że nowotwory, podobnie jak zdrowa tkanka, składają się z komórek na różnych etapach dojrzewania, w tym również komórek CSCs. CSC to komórka o właściwościach komórki macierzystej szpiku, która nabyła mutację onkogeną i zyskała możliwość samoodnowy oraz różnicowania i jest przy tym odpowiedzialna za generowanie całej populacji komórek nowotworowych wraz z ich heterogenicznością, lekoopornością i inwazyjnością<sup>(7)</sup>. Komórki CSCs zidentyfikowano zarówno w białaczkach, jak i w guzach litych. Charakterystyczną cechą CSCs jest zdolność do samoodnowy, różnicowania i migracji z pierwotnej masy do naczyń krwionośnych oraz innych narządów<sup>(8)</sup>. Zdolność do samoodnawiania prowadzi do

## INTRODUCTION

**E**ndometrial cancer (EC) is one of the most common malignancies in women in developed countries and it is characterized by a constantly increasing morbidity. The incidence of EC increased by 1% annually for the last 10 years and is currently estimated at 79 cases per 100,000 European women. Median age at diagnosis is 62 years<sup>(1)</sup>. EC is usually detected at early stages, usually manifested by abnormal uterine bleeding. EC biology is reflected by the dualistic model proposed by Bokhman<sup>(2)</sup> or molecular classification by The Cancer Genome Atlas (TCGA)<sup>(3)</sup>.

Generally, the prognosis is good for patients at early stages (I and II). Most of these patients may be successfully treated surgically with or without brachytherapy, external beam radiotherapy or chemotherapy<sup>(4)</sup>. The total 5-year survival is 95% for stage I EC and 69% for stage II EC<sup>(1)</sup>. However, recurrence is seen in 13–15% of high-risk patients and 3% of low-risk patients. Prognosis in recurrences and advanced stages (III and IV) is poor. The 5-year survival rates in patients with metastases do not exceed 15–17%<sup>(1)</sup>.

The model of cancer stem cells (CSCs) explains many phenomena in tumor development and progression, e.g. chemo- and radioresistance or functional heterogeneity despite genetic homogeneity<sup>(5)</sup>.

The aim of this paper is to present current views on the role of CSCs or stem-like cancer cells in the development and course of EC.

### CANCER STEM CELL (CSC) MODEL

Increasing evidence indicates that cancer cells originate from populations of cells showing the same properties as typical mature stem cells. Although the concept of CSCs is not entirely new, it was during the last two decades that CSCs were identified in a few human cancers<sup>(6)</sup>.

The CSC model assumes that tumors, like healthy tissue, are composed of cells at different stages of maturation, including CSC cells. CSC is a cell showing the properties of a bone marrow stem cell, which acquired an oncogenic mutation as well as the ability of self-renewal, and is responsible for generating the entire population of cancer cells along with their heterogeneity, drug resistance and invasiveness<sup>(7)</sup>. CSCs were identified in leukemias and solid tumors. The ability of self-renewal, differentiation and migration from the primary mass towards blood vessels and other organs is a characteristic feature of CSCs<sup>(8)</sup>. The ability of self-renewal generates highly-differentiated cells able to survive despite apoptotic signals<sup>(8)</sup>. Tumor development and survival are probably based on this phenomenon<sup>(9)</sup>. On the other hand, the ability of CSCs to migrate, induce angiogenesis and produce extracellular matrix plays a key role in metastasis formation<sup>(8)</sup>.

powstania komórek o dużym zróżnicowaniu, które są zdolne do przeżycia pomimo sygnałów apoptozy<sup>(8)</sup>. Zjawisko to jest prawdopodobnie podstawą rozwoju i utrzymywania się guza<sup>(9)</sup>. Z drugiej strony zdolność nowotworowych komórek macierzystych do migracji, ale także do indukcji angiogenezy i wytwarzania macierzy pozakomórkowej odgrywa kluczową rolę w tworzeniu przerzutów<sup>(8)</sup>. Dodatkowo, CSCs ze względu na swoją plastyczność słabo odpowiadają na chemioterapię<sup>(10)</sup>.

### CSCs W EC

Pierwsza populacja CSCs została wyizolowana z ludzkiego guza piersi<sup>(11)</sup>. Z kolei pierwsze dowody na istnienie CSCs w EC uzyskano dzięki badaniom na modelach mysich<sup>(12)</sup>. Szacuje się, że CSCs w EC stanowią 1,3–62,6% populacji guza nowotworowego<sup>(13)</sup>. Istnieją trzy hipotezy dotyczące powstania endometrialnych CSCs. Pierwsza hipoteza zakłada, że CSCs rozwijają się z dojrzałej komórki macierzystej, która pod wpływem mutacji genetycznych i zmian epigenetycznych ulega transformacji do CSCs<sup>(14)</sup>. Zgodnie z drugą hipotezą, która zyskuje coraz więcej zwolenników, powstanie CSCs jest wynikiem różnicowania się komórek zmienionych nowotworowo<sup>(14)</sup>. Trzecia hipoteza postuluje, że prekursorem CSCs są zróżnicowane komórki somatyczne endometrium, które nabywają zdolność do samoodnowy i plastyczności<sup>(10)</sup>.

### MARKERY CSCs

Bez względu na „pochodzenie” istotną kwestią jest właściwa detekcja macierzystopodobnych komórek nowotworowych. W zależności od rodzaju guza, z którego pochodzą, CSCs posiadają różne markery powierzchniowe, takie jak CD24, CD44, CD55, CD133, CD117, ALDH1, SP. Większość markerów powierzchniowych jest wspólna dla wielu typów nowotworów złośliwych<sup>(14)</sup>. Markery te wykazują ekspresję nie tylko na CSCs, ale również na prawidłowych komórkach macierzystych, co zdecydowanie utrudnia identyfikację CSCs oraz opracowanie leków celowanych na te komórki. Najbardziej przydatna w identyfikacji CSCs okazała się glikoproteina CD133, znana również jako prominin-1 (PROM1). Marker ten został wykorzystany jako pierwszy do identyfikacji CSCs w EC. CD133 ulega ekspresji na zdrowych komórkach, takich jak np. progenitorowe komórki nabłonkowe, komórki brodawki nerkowej, gruczołu mlekowego i ślinianek, ale także na komórkach nowotworowych raka żołądka, prostaty, piersi, płuc, glejaków oraz EC<sup>(15)</sup>. Liczba komórek CD133 stanowi 10–20% całkowitej populacji komórek<sup>(16)</sup>. Glikoproteina CD133 składa się z podtypów CD133+ i CD133–. W EC wykazano większą proliferację komórek CD133+ niż CD133–. W jednym z badań przeanalizowano 113 próbek EC i stwierdzono, że komórki CD133+ charakteryzują się bardziej agresywną proliferacją, większą zdolnością do tworzenia kolonii i większą opornością na cisplatinę i paklitaksel w porównaniu z komórkami CD133–<sup>(17)</sup>. Ten potencjał do tworzenia guzów przez CSCs potwierdzono również w badaniach na zwierzętach. Myszom z obniżoną

Additionally, CSCs poorly respond to chemotherapy due to their plasticity<sup>(10)</sup>.

### CSCs IN EC

First CSC population was isolated from human breast cancer<sup>(11)</sup>. First evidence for CSCs in EC comes from studies in mice models<sup>(12)</sup>. It is estimated that CSCs account for 1.3–62.6% of tumor cell population in EC<sup>(13)</sup>. There are three hypotheses on the origin of endometrial CSCs. The first hypothesis is that CSCs arise from a mature stem cell, which undergoes transformation into CSCs as a result of genetic mutations and epigenetic changes<sup>(14)</sup>. According to the second, increasingly popular hypothesis, CSCs develop as a result of differentiation of neoplastically transformed cells<sup>(14)</sup>. The third hypothesis is that differentiated somatic endometrial cells which acquire the ability of self-renewal and plasticity are CSC precursors<sup>(10)</sup>.

### CSC MARKERS

Regardless of the origin, proper detection of stem-like cancer cells is an important aspect. Depending on the type of tumor, CSCs have different surface markers, such as CD24, CD44, CD55, CD133, CD117, ALDH1, and SP. The majority of surface markers are common for many malignant types<sup>(14)</sup>. These markers are expressed not only on CSCs, but also on normal stem cells, which significantly hinders CSC identification and the development of therapies targeting these cells.

Glycoprotein CD133, also known as prominin-1 (PROM1), has proven most useful for identifying CSCs. This was the first marker used for identifying CSCs in EC. CD133 is expressed on healthy cells such as epithelial progenitor cells, renal papilla cells, mammary gland and salivary gland cells as well as on gastric, prostate, breast, and lung cancer cells, in gliomas, and EC<sup>(15)</sup>. CD133 cells account for 10–20% of the total cell population<sup>(16)</sup>.

Glycoprotein CD133 has two subtypes: CD133+ and CD133–. Higher proliferation of CD133+ vs. CD133– cells was demonstrated for EC. One study analyzed 113 EC samples and found that CD133+ cells exhibit more aggressive proliferation, increased colony-forming ability, and higher resistance to cisplatin and paclitaxel compared to CD133– cells<sup>(17)</sup>. This potential of CSCs to form tumors was also confirmed in animal studies. It was shown that CD133+ cells implanted in immunodeficient mice were able to generate primary tumors<sup>(17)</sup>. The role of CD133 as a marker for carcinogenic potential in EC cells was confirmed in several analyses<sup>(18–20)</sup>. It was also shown that CD133+ cells grow faster, are able to form more colonies, and have higher sphere-forming capacity than CD133– cells<sup>(21)</sup>. Spherical shape (sphericity) of cells contributes to higher tumorigenic potential<sup>(22)</sup>.

odpornością wszczepiono komórki CD133+ i wykazano, że są one zdolne do generowania guzów pierwotnych<sup>(17)</sup>. Rola CD133 jako markera potencjału rakotwórczego w komórkach EC została potwierdzona w kilku analizach<sup>(18–20)</sup>. Udowodniono też, że komórki CD133+ rosną szybciej, mogą tworzyć więcej kolonii i częściej przybierają kształt kulisty niż komórki CD133–<sup>(21)</sup>. Kulisty kształt, czyli sferyczność komórek, wpływa na wyższą zdolność nowotworzenia<sup>(22)</sup>.

Analiza immunohistochemiczna komórek EC wykazała, że przeżycie całkowite było gorsze w przypadku guzów z wysoką ekspresją CD133+ w porównaniu z guzami z niską ekspresją CD133+<sup>(23)</sup>. Wskazuje to na bardziej agresywny przebieg choroby i gorsze rokowanie u chorych na EC z obecnością CD133+. Nadal brak jest jednak odpowiedzi, jakie ścieżki sygnalizacyjne lub cząsteczki są odpowiedzialne za ten efekt. Takie informacje mogłyby dać początek molekularnej terapii celowanej w EC. W celu wyjaśnienia mechanizmów molekularnych takiego zachowania się guzów z dużą ekspresją CD133 zastosowano technikę mikromacierzy DNA do oceny ekspresji genów w komórkach CD133+. Wykazano, że komórki CD133+ cechują się wyższą, w porównaniu z CD133–, ekspresją genów embrionalnych komórek macierzystych, takich jak Oct4, Sox-2 i Nanog, Cmyc. Geny te odpowiadają za pluripotencję i samoodnowę komórek, a komórki, które je posiadają, mają większy potencjał do tworzenia nowotworu oraz wykazują większą chemiooporność<sup>(24,25)</sup>. Badanie ekspresji Oct4 i Sox-2 pokazało, że stopień ekspresji Sox-2 był zależny od stopnia zróżnicowania histologicznego EC. Taka zależność nie zaistniała w przypadku Oct4<sup>(26)</sup>. Inne badania wykazały, że chemiooporność i potencjał nowotworzenia komórek CD133+ mogą być również związane z ekspresją markera SP (frakcja populacji komórek bocznych) i ekspresją genów metyloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP-1)<sup>(27)</sup>. Ponadto w komórkach CD133+ wykazano większą ekspresję genów łączonych z CSCs, takich jak *ALDH1* (dehydrogenaza aldehydowa 1, marker często wykrywany w komórkach CSC) i *IGF-1R* (insulinopodobny czynnik wzrostu, wskaźnik ryzyka dla EC) w porównaniu z CD133–<sup>(24)</sup>. Komórki CD133+ wyodrębnione z EC cechują się wyższą opornością na cisplatynę, paklitaksel i doksorubicynę w porównaniu z CD133–<sup>(28)</sup>. Dawka doksorubicyny eliminująca komórki CD133– okazała się niewystarczająca w przypadku komórek CD133+<sup>(28)</sup>.

Wszystkie przeprowadzone do tej pory badania wskazują, że komórki CD133+ cechują się większą zdolnością do proliferacji, większą klonogennością, większym potencjałem nowotworzenia i większą chemioopornością. Komórki te mają zatem cechy CSCs, co sprawia, że marker CD133 jest użyteczny do identyfikacji nowotworowych komórek macierzystych – może być on nowym celem molekularnym w leczeniu EC<sup>(28)</sup>. Mimo że glikoproteina CD133 wydaje się obiecującym markerem macierzystych komórek EC, to nadal trwają badania mające wyjaśnić, czy koncepcja CSCs odnosi się do EC, jakie są ich pochodzenie oraz rola w karcynogenezie w obrębie błony śluzowej macicy, a także wpływ na przebieg choroby. Finalnie może się to przyczynić do opracowania zindywidualizowanej i celowanej terapii tego coraz częściej występującego nowotworu.

EC cell immunohistochemistry showed worse total survival for tumors with high expression of CD133+ compared to tumors with low expression of CD133+<sup>(23)</sup>. This indicates a more aggressive course of the disease and worse prognosis in patients with CD133+ EC. However, the signaling pathways or molecules responsible for this effect remain unknown. This information could enable targeted molecular therapy for EC.

DNA microarray technology for the assessment of gene expression in CD133+ cells was used to explain the molecular mechanisms underlying such behavior of tumors with high CD133 expression. It was demonstrated that CD133+ cells show higher expression of embryonic stem cell genes, such as Oct4, Sox-2 and Nanog, Cmyc, than CD133– cells. These genes are responsible for cellular pluripotency and self-renewal, and the cells with these genes show a greater potential for tumor formation and higher chemoresistance<sup>(24,25)</sup>. An analysis of Oct4 and Sox-2 expression showed that the level of Sox-2 expression depended on the degree of histological differentiation of EC. Such a relationship was not observed for Oct4<sup>(26)</sup>.

Other studies showed that chemoresistance and tumorigenic potential of CD133+ cells may be also associated with marker expression in SP (side population fraction) and the expression of extracellular matrix metalloproteinases (MMP-1)<sup>(27)</sup>. Furthermore, CD133+ cells were shown to exhibit higher expression of CSC-related genes, such as *ALDH1* (aldehyde dehydrogenase 1, a marker frequently detected in CSCs) and *IGF-1R* (insulin-like growth factor, a risk factor for EC) compared to CD133–<sup>(24)</sup>.

CD133+ cells isolated from EC show higher resistance to cisplatin, paclitaxel and doxorubicin compared to CD133–<sup>(28)</sup>. A dose of doxorubicin eliminating CD133– cells proved insufficient in the case of CD133+ cells<sup>(28)</sup>.

All studies conducted to date indicate that CD133+ cells exhibit increased proliferative capacity, clonogenic potential, tumorigenicity, and chemoresistance. Therefore, these cells have CSC features, which makes the CD133 marker useful for identifying cancer stem cells – it may become a novel molecular target in EC therapy<sup>(28)</sup>.

Although CD133 glycoprotein seems a promising marker for EC stem cells, there are still ongoing studies to explain whether the CSC concept refers to EC, identify their origin and their role in endometrial carcinogenesis as well as their effects on the course of the disease. This may ultimately contribute to the development of individualized, targeted therapy for this increasingly common cancer.

# Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

## Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo / References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356–387.
2. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10–17.
3. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.
4. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G et al.: Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3431–3441.
5. Scott JG, Dhawan A, Hjelmeland A et al.: Recasting the cancer stem cell hypothesis: unification using a continuum model of microenvironmental forces. *Curr Stem Cell Rep* 2019; 5: 22–30.
6. Tan BT, Park CY, Ailles LE et al.: The cancer stem cell hypothesis: a work in progress. *Lab Invest* 2006; 86: 1203–1207.
7. Ito T, Zimdahl B, Reya T: aSIRting control over cancer stem cells. *Cancer Cell* 2012; 21: 140–142.
8. Mancebo G, Sole-Sedeno JM, Pino O et al.: Prognostic impact of CD133 expression in endometrial cancer patients. *Sci Rep* 2017; 7: 7687.
9. Hubbard SA, Gargett CE: A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? *Reproduction* 2010; 140: 23–32.
10. Tang DG: Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res* 2012; 22: 457–472.
11. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM et al.: Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod* 2009; 80: 1136–1145.
12. Hubbard SA, Friel AM, Kumar B et al.: Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 8241–8248.
13. Giannone G, Attademo L, Scotto G et al.: Endometrial cancer stem cells: role, characterization and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2019; 11. pii: E1820.
14. Visvader JE, Lindeman GJ: Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755–768.
15. Vincent Z, Urakami K, Maruyama K et al.: CD133-positive cancer stem cells from Colo205 human colon adenocarcinoma cell line show resistance to chemotherapy and display a specific metabolomic profile. *Genes Cancer* 2014; 5: 250–260.
16. Kyo S, Kato K: Endometrial cancer stem cell as a potential therapeutic target. *Semin Reprod Med* 2015; 33: 341–349.
17. Rutella S, Bonanno G, Procoli A et al.: Cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the CD133 antigen in human endometrial tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4299–4311.
18. Park JY, Hong D, Park JY: Association between morphological patterns of myometrial invasion and cancer stem cell markers in endometrial endometrioid carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 123–130.
19. Elbasateeny SS, Salem AA, Abdelsalam WA et al.: Immunohistochemical expression of cancer stem cell related markers CD44 and CD133 in endometrial cancer. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 10–16.
20. Friel AM, Zhang L, Curley MD et al.: Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133 positive and negative endometrial cancer cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 147.
21. Sun Y, Yoshida T, Okabe M et al.: Isolation of stem-like cancer cells in primary endometrial cancer using cell surface markers CD133 and CXCR4. *Transl Oncol* 2017; 10: 976–987.
22. Park IK, Qian D, Kiel M et al.: Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423: 302–305.
23. Nakamura M, Kyo S, Zhang B et al.: Prognostic impact of CD133 expression as a tumor-initiating cell marker in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2010; 41: 1516–1529.
24. Kong FF, Li D, Yang H et al.: Preliminary identification of endometrial cancer stem cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 490: 506–513.
25. Bokhari AA, Baker TM, Dorjbal B et al.: Nestin suppression attenuates invasive potential of endometrial cancer cells by downregulating TGF- $\beta$  signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 69733–69748.
26. Pityński K, Banas T, Pietrus M et al.: SOX-2, but not Oct4, is highly expressed in early-stage endometrial adenocarcinoma and is related to tumour grading. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8189–8198.
27. Nakamura M, Zhang X, Mizumoto Y et al.: Molecular characterization of CD133+ cancer stem-like cells in endometrial cancer. *Int J Oncol* 2014; 44: 669–677.
28. Ding D, Liu HW, Chang YH et al.: Expression of CD133 in endometrial cancer cells and its implications. *J Cancer* 2017; 8: 2142–2153.